

中药注射剂治疗呼吸机相关性肺炎疗效的网络 Meta 分析

江珍玉, 吕 林, 游 可, 程林垚, 于志君, 邓海英*

武汉科技大学医学院 职业危害识别与控制湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430065

摘 要: **目的** 采用网络 Meta 分析方法评价中药注射剂治疗呼吸机相关性肺炎的效果, 为呼吸机相关性肺炎的临床治疗提供依据。**方法** 基于万方数据库、中国知网 (CNKI)、维普、ScienceDirect、Medline、PubMed、考克兰图书馆等数据库, 检索建库至 2020 年 7 月 1 日的中药注射剂治疗呼吸机相关性肺炎的临床随机对照试验文献, 根据预先确定的纳入和排除标准对文献进行筛选, 采用 Stata 15.0 软件对数据进行分析。**结果** 共纳入 11 项中文随机对照试验, 包括 766 例患者涉及 4 种中药注射剂 (参麦注射液、痰热清、血必净和醒脑静)。网络 Meta 分析结果显示, 相对于单纯常规治疗, 联用血必净 ($RR = 1.54$, 95% CI [1.18, 2.00], $P = 0.00$)、痰热清 ($RR = 1.26$, 95% CI [1.12, 1.42], $P = 0.00$) 能显著提高临床有效率; 联用参麦注射液 ($WMD = -3.10$, 95% CI [-4.87, -1.33], $P = 0.00$) 和痰热清 ($WMD = -3.04$, 95% CI [-3.75, -2.32], $P = 0.00$) 均能显著缩短机械通气时间。排序分析结果显示, 联用痰热清治疗后在机械通气时间、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 和临床肺部感染评分 (clinical pulmonary infection score, CPIS) 3 个评价指标中排序均为最优, 其有效率排序仅次于联用血必净, 但是二者之间无统计学差异。**结论** 联合使用参麦注射液、血必净、痰热清等中药注射剂治疗呼吸机相关性肺炎, 疗效优于单纯常规治疗, 其中可优先选择痰热清。

关键词: 呼吸机相关性肺炎; 中药注射剂; 网络 Meta 分析; 参麦注射液; 痰热清; 血必净; 醒脑静

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2021)11 - 3353 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.11.023

A network Meta-analysis on efficacy of traditional Chinese medicine injections in treatment of ventilator-associated pneumonia

JIANG Zhen-yu, LV Lin, YOU Ke, CHENG Lin-yao, YU Zhi-jun, DENG Hai-ying

Hubei Province Key Laboratory of Occupational Hazard Identification and Control, School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy of traditional Chinese medicine injection in treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) by network Meta-analysis, and provide evidence for the optimization of clinical therapy on VAP. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of traditional Chinese medicine injections in the treatment of VAP were searched from WanFang Data, CNKI, VIP Database, ScienceDirect, Medline, PubMed, and the Cochrane Library from the time of database establishment to July 1st, 2020. The RCTs were screened according to the inclusion and exclusion criteria, and the data were analyzed by Stata 15.0 software. **Results** A total of 766 patients were included in 11 RCTs, and there were four kinds of traditional Chinese medicine injections including Shenmai Injection, Tanreqing Injection, Xuebijing Injection, and Xingnaojing Injection involved. Network meta-analysis results showed that compared with routine therapy (RT) alone, the treatment in combination with Xuebijing Injection or Tanreqing Injection significantly improved the effective rate (For Xuebijing Injection + RT, $RR = 1.54$, 95% CI [1.18, 2.00], $P = 0.00$; For Tanreqing + RT, $RR = 1.26$, 95% CI [1.12, 1.42], $P = 0.00$), while combining with Shenmai Injection or Tanreqing Injection significantly reduced the duration of mechanical ventilation (For Shenmai Injection + RT, $WMD = -3.10$, 95% CI [-4.87, -1.33], $P = 0.00$; For Tanreqing Injection + RT, $WMD = -3.04$, 95% CI [-3.75, -2.32], $P = 0.00$). Probability ranking results showed that in terms of three therapeutic indicators including duration of mechanical ventilation, procalcitonin (PCT), and clinical pulmonary infection score (CPIS), Tanreqing Injection combined with routine therapy was the best choice for the treatment

收稿日期: 2021-01-13

基金项目: 武汉科技大学大学生创新基金项目 (20ZA064)

作者简介: 江珍玉, 女, 讲师, 研究方向为药理学。E-mail: jiangzhenyu@wust.edu.cn

*通信作者: 邓海英, 女, 副教授, 研究方向为病原微生物学。E-mail: denghaiying@wust.edu.cn

on VAP. Although the effective rate of Tanreqing Injection combined with routine therapy was lower than that of Xuebijing Injection, no significant difference was observed between them. **Conclusion** The results demonstrated that Shenmai Injection, Xuebijing Injection or Tanreqing Injection combined with routine therapy were more effective than that of the routine therapy alone on the treatment of VAP, and among three injections, Tanreqing Injection is the best choice.

Key words: ventilator-associated pneumonia; traditional Chinese medicine injection; network Meta-analysis; Shenmai Injection; Tanreqing Injection; Xuebijing Injection; Xingnaojing Injection

呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 是机械通气患者最常见的继发性感染性疾病之一。VAP 可使患者住院时间延长, 抗菌药物使用增加, 并严重影响重症患者的预后。虽然中国 VAP 发病率逐年下降, 但研究表明, 发病率 (19.88~26.23 例/1000 机械通气日)^[1] 仍远高于美国 (0~4.4 例/1000 机械通气日)^[2], 严重威胁患者健康及生命安全。

VAP 的致病菌种类繁多, 不乏多重耐药 (multidrug resistant, MDR) 的病原菌, 目前控制感染依赖于广谱抗菌药物的使用或者不同种类抗菌药物的联合应用^[3], 但是抗菌药物潜在的过度使用可能进一步诱发细菌耐药, 这给患者的救治带来更大的困难。

中医药传统源远流长, 基础及临床研究均表明多种单味或复方中药制剂具有广谱抗菌效应。中医学认为感染性疾病是机体正气虚损, 邪毒内侵所致, 常以清热解毒、祛邪扶正为治疗原则。中药在抗菌的同时可延缓耐药性的产生, 有利于患者免疫力的提高, 在感染性疾病治疗中获得肯定疗效^[4]。近年来, 中药与化学抗菌药物的联合应用于 VAP 的研究日趋增多, 其中中药注射剂能克服中药传统给药方式的缺陷, 有效解决昏迷、吞咽困难患者的用药困难等问题, 而且入血快, 起效迅速。目前的研究表明, 在抗菌和对症治疗的基础上联用中药注射剂治疗 VAP 能获得更好的疗效^[5-15], 但是缺乏各中药注射剂之间的直接比较, 临床上面临着如何选择的问题。

网络 Meta 分析作为传统 Meta 分析的扩展, 可治疗同类疾病的 3 种或 3 种以上干预措施进行量化比较, 基于对不同干预措施的治疗结果进行排序, 并提供最佳干预措施的概率, 进而作为最优干预措施的选择依据。本研究旨在利用网络 Meta 分析方法, 纳入临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 间接比较不同中药注射剂对于 VAP 的疗效, 为 VAP 临床治疗过程中中药注射剂的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源和检索策略

系统检索万方数据库、中国知网 (CNKI)、维普、ScienceDirect、Medline、PubMed、考克兰图书馆等数据库, 以“呼吸机相关性肺炎”“中药”“中西医结合”为中文检索词, 以“ventilator-associated pneumonia”“Chinese herbal medicine”“traditional Chinese medicine”“traditional and western medicine”及其同义词为英文检索词, 文献发表时限截至 2020 年 7 月 1 日。以 PubMed 为例, 具体检索策略见表 1。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 研究类型: 临床随机对照试验。(2) 研究对象: VAP 患者。(3) 诊断标准: 根据中华医学会重症医学分会发布的《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南 (2013)》的临床诊断标准^[3]。(4) 患者基线均衡可比。(5) 干预措施: 对照组采用上述指南推荐的抗菌药物合并对症治疗的常规治疗方法, 实验组在对照组的基础上联合中药

表 1 PubMed 的检索策略

Table 1 Search strategy of PubMed

序号	检索策略
#1	ventilator-associated pneumonia [MeSH Terms]
#2	Chinese herbal medicine
#3	Chinese patent medicine
#4	medicinal plants
#5	traditional medicine
#6	Chinese herbal drugs
#7	herbal medicine
#8	herb
#9	traditional Chinese medicine
#10	traditional and western medicine
#11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	randomized controlled trial [Publication Type]
#13	controlled clinical trial [Publication Type]
#14	#12 OR #13
#15	#1 AND #11 AND #14

注射剂治疗。(6) 结局指标: ①有效率, 按照《中药新药临床研究指导原则》或者《中医病证诊断疗效标准》评价临床疗效, 包括临床痊愈、显效、有效和无效, 以(临床痊愈+显效+有效)例数/总例数计算有效率; 或者按照《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)》, 临床肺部感染评分(clinical pulmonary infection score, CPIS) >6 需要继续使用抗菌药物, 本研究视为无效, CPIS ≤ 6 可减少、停用抗菌药物, 视为有效, 以有效例数/总例数计算有效率; ②机械通气时间; ③治疗后降钙素原(procalcitonin, PCT); ④CPIS。结局指标至少包括 1 种疗效指标。

1.2.2 排除标准 (1) 非临床随机对照试验, 如回顾性研究、病例报告等。(2) 未说明随机分组, 或者说明为随机分组, 但在随机序列产生过程中有非随机成分的描述。(3) VAP 预防措施效果研究。(4) 不符合《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)》临床诊断标准, 或者未说明具体诊断标准。(5) 重复报道。

1.3 文献数据提取与质量评价

根据纳入标准, 本研究由 2 名评价者独立阅读所获文献题目和摘要, 对可能符合纳入标准的文献进一步阅读全文, 以确定是否真正符合纳入标准。依据 Cochrane 评价手册的质量评价标准, 从随机分配、分配隐藏、盲法、结果数据完整性、选择性报告、其他偏倚等方面评价方法学质量, 采用 Rev Man 5.3 软件评估偏倚风险。2 名研究人员分别对文献数据进行提取, 提取资料包括文献基本信息、不同给药组患者基线情况、干预措施、效应指标和质量评价条目。如 2 名研究人员意见不一致, 通过讨论解决或者由第 3 位研究者决定。

1.4 统计学分析

效应指标采用 Stata 15.0 软件进行统计分析, 二分类变量采用相对危险度(relative risk, RR) 及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI) 描述结果; 连续性数据用加权均数差(weighted mean difference, WMD) 及其 95% CI 描述结果; 数据分析采取 network 程序包进行, 检验水平为 $\alpha=0.05$ 。本研究使用累积排序曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 和最佳干预措施概率值(probability value of being the best intervention, PrBest) 判断最佳治疗药物。

1.5 GRADE 证据质量评价

采用 GRADE 证据质量分级系统对结局指标的证据质量进行评价, 具体评价流程参照文献报道^[16]。GRADE 方法使用 4 个级别(高、中、低和极低)评判效应估计值可以正确反映真实情况的把握度, 本研究所涉及的随机对照试验最初被设定为高质量等级, 然后以 5 个降级条件: 研究局限性、间接性、不一致性、不精确性、发表偏倚进行一一评估, 在每个降级条件评定时证据的质量最多可降低 2 个等级, 但在 5 个降级条件中, 最多共可降低 3 个等级直至降为极低质量等级。

2 结果

2.1 检索结果及纳入文献基本情况

研究初始检索文献 1350 篇, 全文阅读文献 57 篇, 进一步排除回顾性分析、给药方案不符、诊断依据不符等文献, 最终纳入分析的随机对照试验文献 11 篇, 共包括研究对象 766 例, 文献筛选流程图 1。所有研究中不同给药组患者年龄、性别等一般情况无统计学差异, 具有可比性, 均提及随机, 8 项研究报告使用随机数字表法, 纳入文献基本特征见表 2。纳入研究的方法学质量可靠, 偏倚风险评价结果见图 2。

2.2 网络结构、一致性检验与发表偏倚分析

本研究中有效率、机械通气时间、PCT、CPIS 4 项评价指标的网状关系见图 3, 各原始研究均为常规治疗方法联用不同中药注射制剂与常规治疗方法的双臂试验, 网状关系图中不存在闭合环路, 纳入的研究无直接与间接证据合并情况, 因此无需进行不一致性检验, 故本研究采用一致性模型进行网络

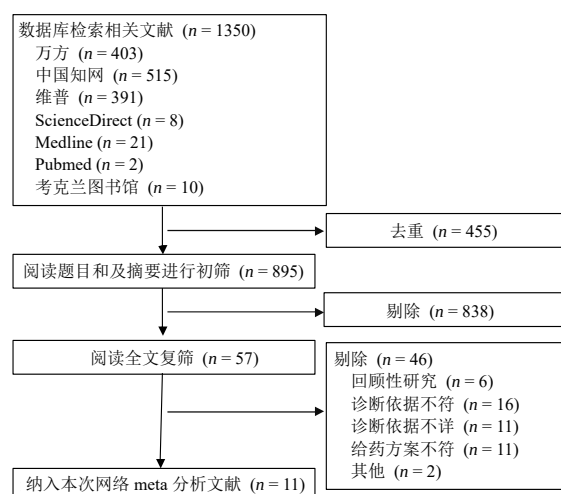


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram of literature selection

表 2 纳入研究的基本特征
Table 2 Basic characteristics of included studies

文献来源	治疗方案	n/例	年龄/岁	n(男/女)/例	治疗前 PCT	治疗前 CPIS	疗程/d	随机方法	评价指标
王益斐等 ^[5]	常规治疗	32	73.69±10.81	23/9	1.56±3.12	/	14	随机数字表法	②③
	参麦注射液	33	70.27±9.40	24/9	0.98±2.02	/			
李连生等 ^[6]	常规治疗	50	48.1±10.3	31/19	22.54±2.48	5.20±0.56	7	随机数字表法	③④
	痰热清	50	47.3±10.5	29/21	21.49±2.51	5.15±0.51			
张立娟等 ^[7]	常规治疗	42	70±13	18/24	/	/	7	随机数字表法	③④
	痰热清	42	73±18	22/20	/	/			
米君 2016 ^[8]	常规治疗	50	61.3±9.4	23/27	/	/	14	随机数字表法	①②
	痰热清	50	61.5±9.7	24/26	/	/			
陈基敏等 ^[9]	常规治疗	45	70.68±17.04	27/18	3.65±1.20	8.69±2.60	10	提及随机	①②③④
	痰热清	51	72.57±16.21	32/19	3.39±1.33	8.57±2.36			
王海荣 ^[10]	常规治疗	30	58.9±10.8	27/33	2.3±0.7	7.2±1.5	7	提及随机	③④
	痰热清	30			2.1±0.6	6.9±1.0			
陈永钢等 ^[11]	常规治疗	20	59.3±13.6	11/9	3.31±1.17	9.4±1.8	7	随机数字表法	①②③④
	痰热清	20	60.1±13.8	13/7	3.34±1.95	8.9±2.0			
黄广荣 ^[12]	常规治疗	31	67.0±0.5	16/15	/	/	10~14	随机数字表法	①②
	痰热清	31	64.5±1.0	18/13	/	/			
张向东等 ^[13]	常规治疗	25	45~78	15/10	/	/	14	提及随机	①
	血必净	25	42~78	19/6	/	/			
陈琦等 ^[14]	常规治疗	22	62.4±15.3	30/18	3.81±0.20	7.09±1.19	7	随机数字表法	①③④
	血必净	26			3.82±0.20	7.08±1.26			
余应喜等 ^[15]	常规治疗	33	53.17±14.91	18/15	/	/	7	随机数字表法	②
	醒脑静	28	54.33±17.58	16/12	/	/			

①有效率 ②机械通气时间 ③PCT ④CPIS “/”-无此项数据

①effective rate ②duration of mechanical ventilation ③PCT ④CPIS “/”-no data

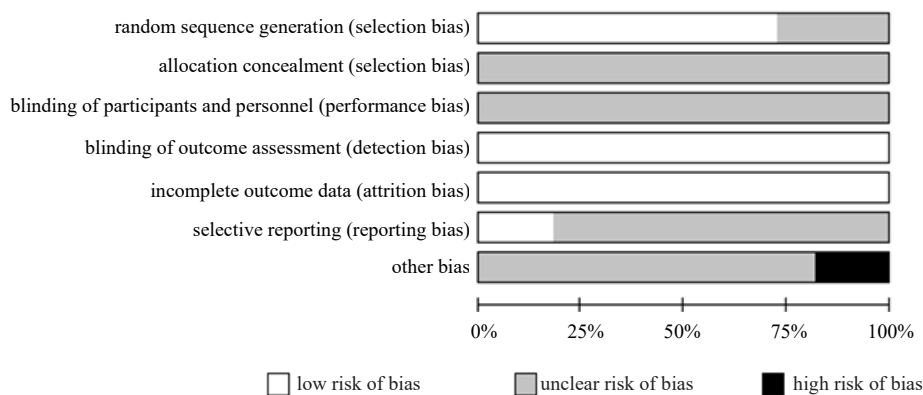


图 2 纳入研究偏倚风险

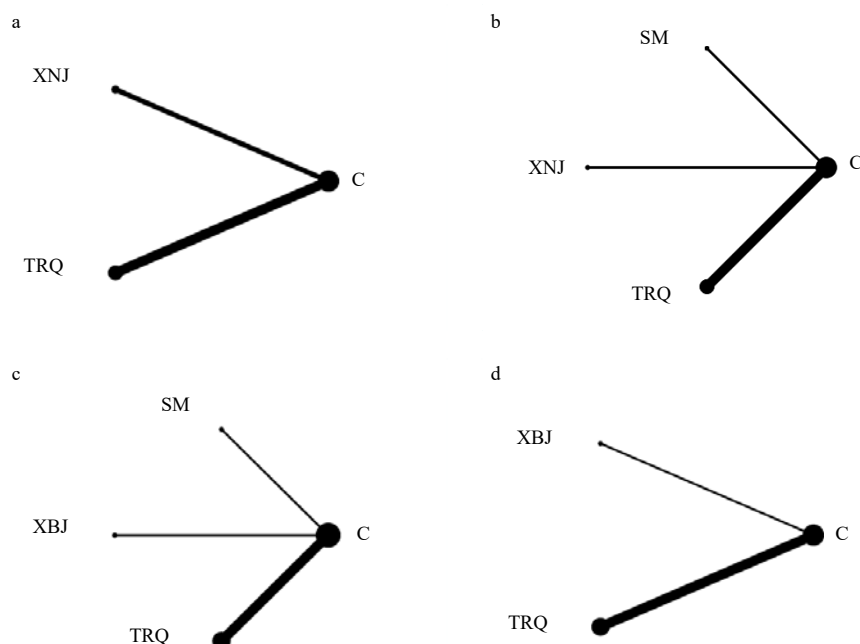
Fig. 2 Risk of bias in included studies

Meta 分析。主要评价指标有效率的校正比较漏斗图显示，散点靠近零线两侧，基本呈现对称分布，提示结果基本不存在发表偏倚（图 4）。

2.3 异质性检验

各评价指标数据分别在固定效应模型和随机效

应模型下进行分析，若得出的结论相似可判断无异质性存在，同时参考异质性因子（ τ^2 ）值，其值越低异质性越低。本研究结果显示，对于机械通气时间，固定效应模型和随机效应模型分析结论存在不一致的情况，如联用醒脑静相对于联用参麦注射



a-有效率 b-机械通气时间 c-PCT d-CPIS C-常规治疗 XBJ-常规治疗+血必净 TRQ-常规治疗+痰热清 SM-常规治疗+参麦注射液 XNJ-常规治疗+醒脑静, 图 5 同

a-effective rate b-duration of mechanical ventilation c-PCT d-CPIS C-routine therapy XBJ-routine therapy + Xuebijing Injection TRQ-routine therapy + Tanreqing Injection SM-routine therapy + Shenmai Injection XNJ-routine therapy + Xingnaojing Injection, same as fig. 5

图 3 4 个疗效指标的网状关系图

Fig. 3 Network diagram of four efficacy indexes

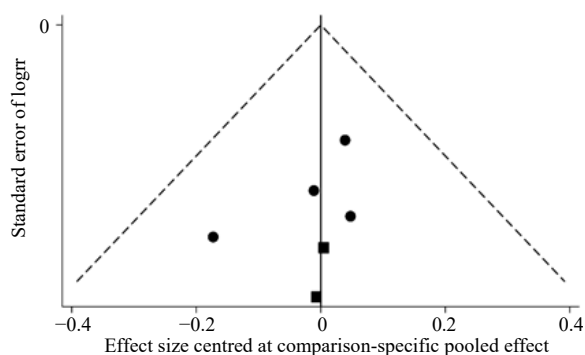


图 4 有效率的校正比较漏斗图

Fig. 4 Corrected comparison funnel plots of effective rate

液的机械通气时间, WMD 为 2.45, 固定效应模型下 95% CI 为 0.39~4.51, 数据未跨过无效线 0, 显示具有显著差异, 但是随机效应模型下 95% 预测区间 (PrI) 为 -0.73~5.63, 数据跨过无效线 0, 显示无显著差异, 提示该参数可能存在一定的异质性, 但是其异质性因子 τ^2 值低至 0.22, 说明其异质性较低; 对于 CPIS, 也存在两种模型分析结论不一致的情况, 但是其 τ^2 低至 0.67, 其异质性也较低; 而对于有效率和 PCT 2 个参数, 2 种模型下分析结

论一致, 无异质性存在。故本研究各评价指标的参数均采用固定效应模型进行分析。两两比较结果采用 95% CI。具体见图 5。

2.4 各评价指标的网络 Meta 分析结果

2.4.1 有效率 本研究中 6 项研究^[8-9,11-14]报道了治疗有效率的数据, 涉及 2 种中药注射剂, 相对单纯常规治疗, 联用血必净 (RR=1.54, 95% CI [1.18, 2.00], $P=0.00$)、痰热清 (RR=1.26, 95% CI [1.12, 1.42], $P=0.00$) 能显著提高临床有效率, 但其二者之间无显著差异, 见图 5 及表 3。排序结果显示, 联用血必净的 SUCRA 值和 PrBest 值均为最大, 按照 SUCRA 值和 PrBest 值越大表明该干预措施排序越佳的原则, 对于治疗有效率而言, 联用血必净为最佳, 联用痰热清次之, 单纯常规治疗最差, 具体见表 4。

2.4.2 机械通气时间 6 项研究^[5,8-9,11-12,15]报道了机械通气时间的数据, 涉及 3 种中药注射剂, 相对单纯常规治疗, 联用参麦注射液 (WMD=-3.10, 95% CI [-4.87, -1.33], $P=0.00$) 或痰热清 (WMD=-3.04, 95% CI [-3.75, -2.32], $P=0.00$) 均能显著

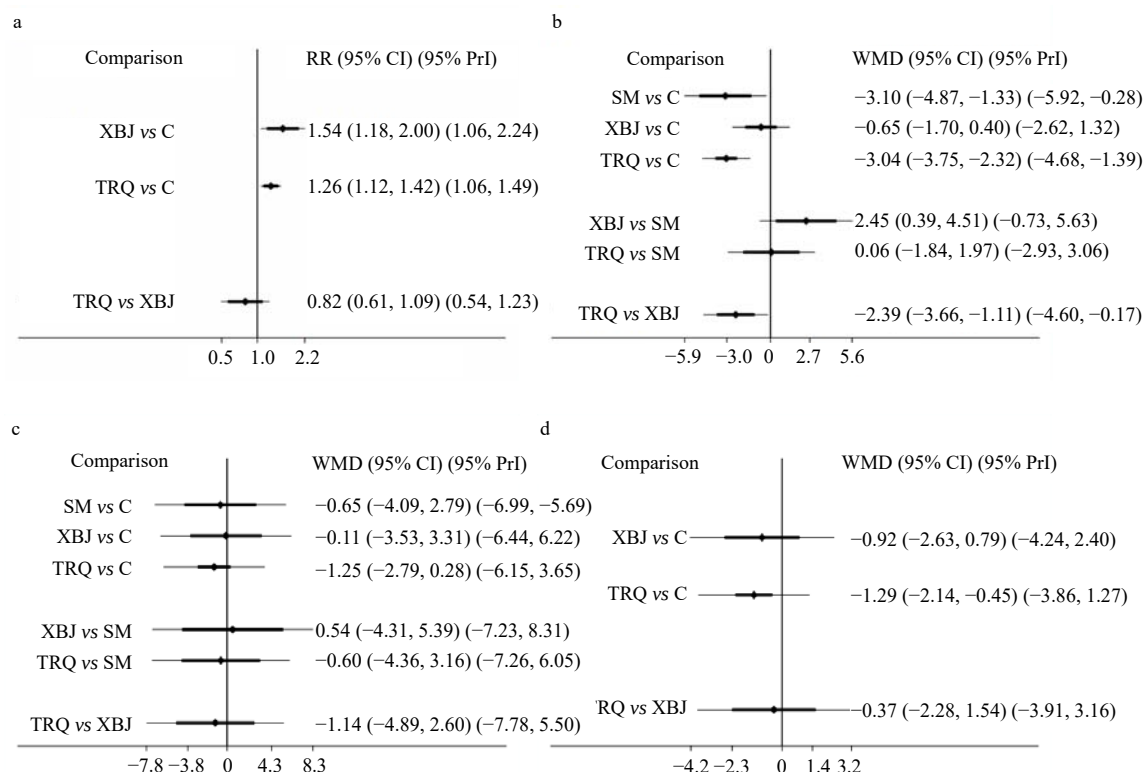


图 5 4 个疗效指标的预测区间图

Fig. 5 Predictive interval plot of four indicators

表 3 不同干预措施治疗 VAP 4 个效应指标的比较结果

Table 3 Comparison of four indicators among different intervention measures in treatment of VAP

结局指标	Meta 分析比较结果			
有效率 RR (95% CI)	联用血必净		联用痰热清	
	1.22 [0.92, 1.63]		1.26 [1.12, 1.42]	
机械通气时间 WMD (95% CI)	联用参麦注射液		单纯常规治疗	
	-2.45 [-4.51, -0.39]			
	-0.06 [-1.97, 1.84]			
PCT WMD (95% CI)	联用参麦注射液		联用痰热清	
	-3.10 [-4.87, -1.33]		-3.04 [-3.75, -2.32]	
	-0.54 [-5.39, 4.31]		单纯常规治疗	
CPIS WMD (95% CI)	联用参麦注射液		联用痰热清	
	0.60 [-3.16, 4.36]		-1.25 [-2.79, 0.28]	
	-0.65 [-4.09, 2.79]		单纯常规治疗	
	联用血必净		联用痰热清	
	0.37 [-1.54, 2.28]		-1.29 [-2.14, -0.45]	
	-0.92 [-2.63, 0.79]		单纯常规治疗	

表 4 不同干预措施治疗 VAP 4 个效应指标的 SUCRA 值和 PrBest 值

Table 4 SUCRA and PrBest values of four indicators of different intervention measures in treatment of VAP

干预措施	有效率		机械通气时间		PCT		CPIS	
	SUCRA	PrBest	SUCRA	PrBest	SUCRA	PrBest	SUCRA	PrBest
单纯常规治疗	0.1	0	4.1	0	29.4	1.1	8.3	0.1
联用参麦注射液	/	/	83.4	51.4	53.5	30.6	/	/
联用醒脑静	/	/	29.7	0	/	/	/	/
联用血必净	95.7	91.6	/	/	39.9	20.0	59.2	34.9
联用痰热清	54.2	08.4	82.8	48.6	77.2	48.3	82.5	65.0

SUCRA 值: 某干预措施的累积排名概率曲线下面积; PrBest 值: 干预措施作为最佳措施的概率; “/” - 无此项数据

SUCRA: the surface under the cumulative ranking curve; PrBest: the probability value of being the best intervention; “/” - no data

缩短机械通气时间；相对于联用醒脑静，联用参麦注射液（WMD=-2.45，95% CI [-4.51, -0.39]， $P=0.02$ ）能显著缩短机械通气时间，相对于联用痰热清，联用醒脑静（WMD=2.39，95% CI [1.11, 3.66]， $P=0.00$ ）使机械通气时间显著延长，即联用痰热清相对醒脑静也能显著缩短机械通气时间；而联用醒脑静与单纯常规治疗、联用痰热清与联用参麦注射液之间无显著差异，见图 5 及表 3。排序结果显示，联用参麦注射液和联用痰热清的 SUCRA 值（83.4、82.8）和 PrBest（51.4、48.6）值均较高并极接近，而联用醒脑静与单纯常规治疗排序最佳的概率 PrBest 均低至 0，因此在缩短机械通气时间方面，联用参麦注射液或痰热清并列最佳，而联用醒脑静与单纯常规治疗相对较差。

2.4.3 PCT 7 项研究^[5-7,9-11,14]报道了 PCT 数据，涉及 3 种中药注射剂，单纯常规治疗与联用 3 种不同中药注射剂两两比较，治疗后 PCT 均无显著差异，见图 5 及表 3。排序结果显示，降低 PCT 方面，痰热清为最佳，而单纯常规治疗为最差。

2.4.4 CPIS 6 项研究^[6-7,9-11,14]报道了 CPIS 数据，涉及 2 种中药注射剂，相对单纯常规治疗，联用痰热清（WMD=-1.29，95% CI [-2.14~-0.45]， $P=0.00$ ）治疗后 CPIS 显著降低，单纯常规治疗、联用痰热清与联用血必净相比无显著差异，见图 5 及表 3。排序结果显示，联用痰热清降低 CPIS 效果最佳，而联用血必净次之，单纯常规治疗最差。

2.5 敏感性分析

在有效率和机械通气时间 2 个效应指标分析中均剔除疗程仅 7 d 而非 10~14 d 的 1 项研究^[11]，在 PCT 和 CPIS 2 个效应指标分析中均剔除受试者平均年龄明显小于其他研究的 1 项研究^[6]，然后进行敏感性分析，剔除相应文献前后的结果没有显著变化。其中有效率、机械通气时间、CPIS 3 个结局指标两两比较和排序结果剔除相应文献前后均无变化。而在剔除患者年龄明显较小的研究^[6]后，与单纯常规治疗相比，联合使用痰热清（WMD=-0.44，95% CI [-0.74, -0.14]）可以显著降低 PCT，其他药物治疗方案两两比较均无显著差异，在降低 PCT 方面可以判断痰热清为最优；而剔除前，各治疗方案两两比较均无显著差异，但排序显示痰热清最优，表明剔除前后得出的结论一致。综上所述，4 个结局指标，在剔除可能存在异质性的文献后重新合并效应量，与剔除前比较，结果

均未发生明显变化，说明本研究敏感性低，结果稳健、可靠。

2.6 GRADE 证据质量评价结果

对于本研究中涉及的 4 个评价指标，不同药物治疗方案两两比较及排序无高质量等级证据，降级的主要原因为研究局限性，另外由于涉及参麦注射液、醒脑静、血必净的文献数量少，纳入研究的样本量少，分析结果存在一定的不精确性，导致出现较多低质量等级证据，如联用痰热清与联用血必净相比较，有效率、PCT 和 CPIS 3 个评价指标的分析结果均显示为低质量等级证据，见表 5。

3 讨论

本研究采用网络 Meta 分析，对 4 种中药注射剂治疗 VAP 的临床疗效进行系统分析，研究最终纳入的 11 篇文献均为临床随机试验，由于纳入研究均为双臂试验，网状关系图中不存在闭合环路，无需进行不一致性检验，本研究采用一致性模型进行网络 Meta 分析，分析结果显示不存在显著异质性，无发表偏倚，敏感性低，显示结果有较高的可靠性。

有效率是最常使用的疾病治疗效果的评价指标，但是，对于 VAP 疗效若仅为有效，有可能迁延不愈，住院时间延长，从而导致住院费用增加、疾病和药物使用导致的死亡风险增加，所以本研究同时选择机械通气时间作为评价疗效的主要指标，PCT 和 CPIS 作为次要指标，以期对临床疗效进行更加全面地评价。从分析结果可知，联用痰热清在机械通气时间、PCT 和 CPIS 3 个评价指标中排序均可评定为最优，有效率排在联用血必净之后，但是二者并无显著差异，由此综合判断，联用痰热清的疗效为最佳。本研究涉及的 4 个疗效指标中，联用醒脑静仅涉及机械通气时间，与单纯常规治疗无显著性差异，排序最佳的概率 PrBest 也低至 0，由此可知联用醒脑静没有显示出比单纯常规治疗的优势。联用参麦注射液和血必净都涉及的疗效指标为 PCT，二者排序分别为第 2 和第 3，但其之间无显著差异；结果同时显示，联用血必净有效率排序最佳，联用参麦注射液缩短机械通气时间排序为最佳；由此可知，联用血必净或者参麦注射液相较于单纯常规治疗，疗效提高，但二者疗效相似。

本研究所涉及 4 种中药注射剂均具有抗菌、抗炎及免疫调节作用，使其在治疗 VAP 方面具有一定的临床价值。但是 4 种中药制剂的主要功能主治不

表 5 结局指标 GRADE 证据质量评价结果
Table 5 Results of GRADE evidence evaluation

结局指标	两两比较	证据性质	证据等级	降级原因
有效率	联用血必净 vs 单纯常规治疗	直接比较	中	研究局限性
	联用痰热清 vs 单纯常规治疗	直接比较	中	研究局限性
	联用痰热清 vs 联用血必净	间接比较	低	研究局限性, 不精确性
	排序		中	研究局限性
机械通气时间	联用参麦注射液 vs 单纯常规治疗	直接比较	中	研究局限性
	联用醒脑静 vs 单纯常规治疗	直接比较	低	研究局限性, 不精确性
	联用痰热清 vs 单纯常规治疗	直接比较	中	研究局限性
	联用醒脑静 vs 联用参麦注射液	间接比较	中	研究局限性
	联用痰热清 vs 联用参麦注射液	间接比较	低	研究局限性, 不精确性
	联用痰热清 vs 联用醒脑静	间接比较	中	研究局限性
	排序		低	研究局限性, 不精确性
PCT	联用参麦注射液 vs 单纯常规治疗	直接比较	极低	研究局限性, 不精确性
	联用血必净 vs 单纯常规治疗	直接比较	低	研究局限性, 不精确性
	联用痰热清 vs 单纯常规治疗	直接比较	低	研究局限性, 不精确性
	联用血必净 vs 联用参麦注射液	间接比较	低	研究局限性, 不精确性
	联用痰热清 vs 联用参麦注射液	间接比较	低	研究局限性, 不精确性
	联用痰热清 vs 联用血必净	间接比较	低	研究局限性, 不精确性
	排序		中	研究局限性
CPIS	联用血必净 vs 单纯常规治疗	直接比较	低	研究局限性, 不精确性
	联用痰热清 vs 单纯常规治疗	直接比较	中	研究局限性
	联用痰热清 vs 联用血必净	间接比较	低	研究局限性, 不精确性
	排序		中	研究局限性

全相同, 痰热清清热、解毒、化痰, 可用于急性支气管炎和急性肺炎; 血必净化瘀解毒, 可用于感染诱发的全身炎症反应综合征或配合治疗多器官功能失常综合征; 参麦注射液益气固脱、养阴生津、生脉, 用于气阴两虚型休克、冠心病、病毒性心肌病、慢性肺心病、粒细胞减少症及增强免疫功能; 醒脑静清热泻火、凉血解毒、开窍醒脑, 用于流行性乙型脑炎、肝昏迷、高热烦躁、神昏谵语等。由此可见, 4 种中药注射剂主要作用于呼吸系统, 针对性最强的药物为痰热清, 这有力地支持本研究得出的结论, 即联用痰热清疗效最佳。

本研究也存在一定的局限性: 1) 纳入文献的隐藏方法和盲法选择情况未知, 可能导致偏倚的出现。纳入文献较少, 特别是涉及参麦注射液和醒脑静各仅 1 篇、血必净仅 2 篇, 一定程度影响结果的可靠性, GRADE 证据质量评价结果显示本研究无高质量等级证据, 因此本研究的确切性应有待于后续临

床研究的积累加以进一步的证实。2) VAP 为机械通气患者继发肺部细菌感染, 因此治疗效果可用细菌清除率进行评价, 但是符合本研究诊断标准和治疗标准的相关文献均未采用细菌清除率作为结局指标, 因而相关治疗方案综合疗效评判也有待后续临床研究的积累加以进一步的确证。3) 仅 3 篇文献报道^[5,8-9]提及用药方案安全性, 同时均报道不良事件反应较轻, 经对症治疗或者更换抗生素即可缓解, 未影响治疗方案的完成。其他文献存在忽视中药注射剂可能出现不良反应的情况, 安全性观察有待提高。

综上所述, 虽然本研究的网络 Meta 分析结论存在一定的风险, 但纳入研究同质性较高, 敏感性较低, 所以本研究的结论具有一定的可靠性, 仍然可为临床药物的选择提供参考: 对于 VAP 患者, 在依据《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)》进行常规治疗的同时, 联合使用参麦注射

液、血必净、痰热清等中药注射剂可以获得更好的疗效，其中可以优先选择痰热清。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ding C Y, Zhang Y L, Yang Z R, *et al.* Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 468.
- [2] Dudeck M A, Weiner L M, Allen-Bridson K, *et al.* National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module [J]. *Am J Infect Control*, 2013, 41(12): 1148-1166.
- [3] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南 (2013) [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 524-543.
- [4] 章德林, 汤丹丰, 郑琴, 等. 具有抗感染作用的中药分类研究 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3771-3778.
- [5] 王益斐, 宣志红, 周杨, 等. 参麦注射液使用剂量与呼吸机相关性肺炎患者免疫功能及治疗效果的相关性研究 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(24): 3085-3089.
- [6] 李连生, 李芑菲, 陶素梅, 等. 痰热清注射液联合纤维支气管镜对呼吸机相关性肺炎患者呼吸力学、炎性因子及氧化应激的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(29): 3208-3211.
- [7] 张立娟, 李玉荣. 痰热清注射液治疗老年呼吸机相关性肺炎患者的疗效分析 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(16): 96-97.
- [8] 米君. 痰热清联合抗生素治疗 RICU 呼吸机相关性肺炎疗效评价 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(18): 163-164.
- [9] 陈基敏, 奚耀. 痰热清注射液联合抗生素治疗呼吸机相关性肺炎(痰热壅肺证)的研究 [J]. 医学理论与实践, 2015, 28(17): 2280-2282.
- [10] 王海荣. 痰热清注射液辅治呼吸机相关性肺炎 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(1): 27-29.
- [11] 陈永钢, 胡漫林. 联合使用痰热清注射液治疗痰热蕴肺证呼吸机相关性肺炎的临床观察 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2015, 20(6): 514-515.
- [12] 黄广荣. 痰热清注射液治疗 ICU 呼吸机相关性肺炎的疗效观察 [J]. 中医药导报, 2014, 20(16): 81-83.
- [13] 张向东, 王永刚. 血必净注射液治疗呼吸机相关性肺炎 50 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(3): 101-103.
- [14] 陈琦, 王夜明, 尹虹祥, 等. 血必净注射液对呼吸机相关性肺炎患者的疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(4): 364-366.
- [15] 余应喜, 汪飞, 周发春. 醒脑静注射液对呼吸机相关性肺炎患者免疫因子和临床预后的影响 [J]. 激光杂志, 2009, 30(5): 90-91.
- [16] Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, *et al.* Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e99682.

[责任编辑 潘明佳]